



## Mutation analysis of the USH2A gene in Japanese patients with non-syndromic autosomal recessive retinitis pigmentosa

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2014-04-30 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 趙, 洋 メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10271/2700">http://hdl.handle.net/10271/2700</a>

博士(医学) 趙 洋

論文題目

Mutation analysis of the *USH2A* gene in Japanese patients with non-syndromic autosomal recessive retinitis pigmentosa

(非症候群性の常染色体劣性網膜色素変性の日本人患者における *USH2A* 遺伝子の変異解析)

論文審査の結果の要旨

網膜色素変性 (Retinitis Pigmentosa, RP) は、視細胞と網膜色素上皮の機能をびまん性に障害する遺伝性、進行性の疾患である。RP は、常染色体優性遺伝、常染色体劣性遺伝、X 連鎖性遺伝形式が知られ、これまでに 56 個の原因遺伝子が同定されている。また、RP は、Usher 症候群や、Bardet-Biedl 症候群といった症候群の 1 所見としても知られており、症候群性の RP の原因遺伝子も明らかにされつつある。

申請者は、既知の *EYS* (Eyes Shut Homolog) 遺伝子変異が否定された非症候群性常染色体劣性遺伝タイプの RP を有する 82 人を対象として、Usher 症候群と非症候群性 RP の責任遺伝子として知られる *USH2A* 遺伝子の変異解析を行った。倫理委員会の承認のもと、適切な informed consent 実施後に患者ゲノム DNA を集積し、*USH2A* 遺伝子の全 72 エキソンを PCR ダイレクトシーケンス法で解析した。その結果、4 人の患者から 5 種類 (c.685G>C (p.G229R), c.3595\_3597delGAA (p.E1199del), c.2776C>T (p.R926C), c.8559-2A>G, c.468-14G>A) の疾患原因変異が、また、別の 3 人から 3 種のミスセンス変異 (c.7037A>G (p.H2346R), c.7156G>T (p.V2386F), c.14243C>T (p.S4748F) が同定された。日本人 RP における *USH2A* 遺伝子異常の割合は、確実例では 4%、可能性のあるものも含めて 7% であり、欧米人におけるそれよりも明らかに少なく、その理由として、欧米に多い 2299delG と p.C759F 変異が日本人に認められないことが考えられた。さらに、その後の詳細な臨床的検討により、*USH2A* 遺伝子異常による RP が、30 歳代からの視機能低下や、50 歳以降の高度視力低下を招くことが判明した。審査委員は、本研究が日本人非症候群性常染色体劣性遺伝タイプの RP における *USH2A* 遺伝子の関与を明確とし、さらに、変異陽性患者の臨床的特徴を明確にしたことを高く評価した。

以上により、本論文は博士(医学)の学位の授与にふさわしいと審査員全員一致で評価した。

論文審査担当者 主査 緒方 勤

副査 梶村 春彦 副査 三浦 直行